

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-227524

⑪ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和61年(1986)10月9日

A 61 K 31/505  
 // A 61 K 47/00  
 C 07 D 405/14

7252-4C  
 6742-4C  
 7431-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全5頁)

⑭ 発明の名称 プラゾシン製剤及びその製法

⑮ 特 願 昭60-65060

⑯ 出 願 昭60(1985)3月30日

⑰ 発 明 者 奈 良 武 志 福島市飯坂町湯野字田中1 トーアエイヨー株式会社福島  
 研究所内  
 ⑰ 発 明 者 羽 鳥 得 夫 福島市飯坂町湯野字田中1 トーアエイヨー株式会社福島  
 研究所内  
 ⑰ 発 明 者 千 田 敏 福島市飯坂町湯野字田中1 トーアエイヨー株式会社福島  
 研究所内  
 ⑰ 出 願 人 トーアエイヨー株式会 東京都中央区京橋三丁目1番2号  
 社  
 ⑰ 代 理 人 弁理士 小林 正雄

明 細 書

発明の名称

プラゾシン製剤及びその製法

特許請求の範囲

1. 実質的に非結晶状のプラゾシンとポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、水溶性ゲル高分子、胃溶性基剤及び腸溶性基剤よりなる群から選ばれた1種又は2種以上の成分との配合物であるプラゾシン製剤。
2. プラゾシンとポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、水溶性ゲル高分子、胃溶性基剤及び腸溶性基剤よりなる群から選ばれた1種又は2種以上の成分との配合比率が1:0.2~30(重量比)である特許請求の範囲第1項に記載の製剤。
3. 水溶性ゲル高分子がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び/又はメチルセルロースであり、胃溶性基剤がポリビニルアセタールジエチルアミノアセ

テート及び/又はメタクリル酸ジメチルアミノエチル・メタクリル酸メチルコポリマーであり、腸溶性基剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、カルボキシメチル<sup>エチル</sup>セルロース及び/又はメタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマーである特許請求の範囲第1項に記載の製剤。

4. プラゾシンとポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、水溶性ゲル高分子、胃溶性基剤及び腸溶性基剤よりなる群から選ばれた1種又は2種以上の成分を、有機溶媒に溶解したのち有機溶媒を除去することを特徴とする、プラゾシン製剤の製法。

発明の詳細な説明

本発明は、プラゾシン製剤及びその製法に関する。

プラゾシンは、水に難溶性の薬物〔塩酸プラゾシン結晶1gを溶解するのに水10ℓ以上必要(20℃)〕で、循環器系に対する作用を有

## 特開昭61-227524(2)

し、末梢血管を拡張し、末梢抵抗を減少させて血圧を下降させることから、高血圧症の治療に用いられている。循環器系に作用する薬物の治療効果は血中濃度と密接に関係するが、ブラゾシンの血中からの消失半減期は約2時間と短く、1日数回の服用が必要となる。特公昭60-4188号明細書には、塩酸ブラゾシンの結晶形として、水分含量が約15%以下の $\alpha$ 体、 $\beta$ 体、 $\gamma$ 体及び無水体、水分含量が4%以上の水和物及び塩酸ブラゾシンメタノレートが存在することが示されている。また、これら各種結晶形の中で、普通錠や注射剤には、他の結晶形は溶解性等に問題があることから、溶解性が比較的高い $\alpha$ 体のみの使用が示されている。しかし、 $\alpha$ 体は経時的に吸湿し、安定形である溶解性の低い多水和物に転化することから溶解性に良好な製剤を維持するには問題がある。一般に溶解性が不十分な医薬品は吸収に問題があり、生物学的利用率が低下することが知られている。本発明者らは、ブラゾシンの溶解性を高め、生物学

的及び/又は溶解していることにあり、この状態ではブラゾシンは水に溶け易く、消化管からの吸収も良好となり、AUC（血中濃度-時間曲線下面積）が大きく生物学的利用率が改善される。

ブラゾシンとしては塩酸塩が好ましいが臭化水素酸、炭化水素酸などの無機酸の塩又は遊離の塩基であつてもよい。塩酸ブラゾシンを用いる場合は、 $\alpha$ 体、 $\beta$ 体、 $\gamma$ 体等の結晶形でもよく、またこれら結晶形の2種以上の混合物でもよい。

本発明に用いられる配合基剤のうち、ポリビニルピロリドンとしては、平均分子量が1万～120万、好ましくは1万～20万、特に1万～5万のものがあげられる。ポリエチレングリコールとしては、平均分子量200～2万、常温で固体の製剤を製造するには4000以上のものが好ましい。プロピレングリコールとしては、日本薬局方収載プロピレングリコールが好ましい。

的利用率が改善された製剤を開発するため研究を進めた結果、ブラゾシンを特定の基剤と配合することにより、驚くべきことに塩酸ブラゾシンの $\alpha$ 体よりも溶解性が良好な製剤が得られることを見出し本発明を完成した。

本発明は、実質的に非結晶状のブラゾシンとポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、水溶性ゲル高分子、胃溶性基剤及び/又は腸溶性基剤よりなる群から選ばれた1種又は2種以上の成分（配合基剤）との配合物であるブラゾシン製剤である。

本発明はさらに、ブラゾシンと配合基剤を有機溶媒に溶解したのち有機溶媒を除去することとを特徴とする、ブラゾシン製剤の製法である。

なお有機溶剤を用いずに、配合基剤にブラゾシンを加え、加熱して溶解したのち冷却することにより、実質的に非結晶状のブラゾシンを含有する製剤を製造することもできる。

本発明のブラゾシン製剤の最大の特徴は、ブラゾシンが配合基剤中に実質的に非結晶状に分

水溶性ゲル高分子は、水に溶け易く、溶液を乾燥したとき被膜を形成する物質であり、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロース誘導体が好ましく、これらの混合物を用いることもできる。

胃溶性基剤としては、水には不溶であるが酸性域で溶解する物質であり、例えばポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メタクリル酸ジメチルアミノエチル・メタクリル酸メチルコポリマーなどが好ましく、これらの混合物も用いることができる。

腸溶性基剤としては、pH 5.0以上で溶解する物質であり、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマーなどが好ましく、これらの混合物も用いることができる。

## 特開昭61-227524(3)

ブラゾシンと配合基剤の配合比は重量で1:0.2~30、好ましくは1:10である。配合基剤の配合比がこれより低いと、ブラゾシンとの相互作用が弱く、溶解性の増大及び生物学的利用率の向上が充分でない。また配合比がこれより高くしても格別の効果は得られず、溶媒の使用量が増加するため経済的に不利である。

本発明の製剤を製造するに際しては、まずブラゾシンと前記の配合基剤を有機溶媒に溶解する。この際、界面活性剤を添加剤として用いることにより、薬物の溶解性を更に高めることができる。溶解した混合液には必要に応じ、着色剤、矯味剤、矯臭剤、付着防止剤、増量剤、崩壊剤、可塑剤等を添加してもよい。なおブラゾシンが配合基剤に溶解する場合は、有機溶媒を用いずに、ブラゾシンと配合基剤の混合物を加温して溶融したのち冷却してもよい。

次いでこの混合液から有機溶媒を除去するとブラゾシンが配合基剤中に実質的に非結晶状に分散及び／又は溶解した配合物が得られる。有機溶媒の除去のためには、減圧ないし常圧の濃縮法又は噴霧乾燥法、流動層造粒機に医薬品添加物（粉末状、細粒状、顆粒状又は2種以上の賦形剤を造粒して得られた核粒子）を入れ、混合液を噴霧し、造粒又は被覆したのち乾燥する方法、医薬品添加物を攪拌しながら混合液を注加し練合物を造粒したのち乾燥する方法、遠心

流動造粒コーティング装置を用いて核粒子に混合液を噴霧し、被覆したのち乾燥する方法等を用いることができる。

有機溶媒としてはブラゾシン及び配合基剤を溶解し得るものであればよく、通常はメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、クロロホルム、塩化メチレン、ベンジルアルコールならびにこれらの混合液が用いられる。有機溶媒は少なくとも各成分を溶解するのに必要な量で用いられる。

界面活性剤としては、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ステアリン酸ポリオキシシル、グリセリン脂肪酸エステルなどが用いられる。

医薬品添加物としては、例えば乳糖、白糖、ブドウ糖、結晶セルロース、澱粉等の通常医薬品の賦形剤として使用されるものが好ましい。またこれらの賦形剤に例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセ

ルロース、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、さらに好ましくはアルキル硫酸エステル、ジアルキルスルホサクシネート等の界面活性剤を配合し、常法に従って造粒したものがあげられる。

こうして得られた粉末、造粒物等に賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤などの添加剤を混合して常法により細粒剤、顆粒剤、硬カプセル剤、錠剤、外用剤、坐剤などとすることができる。なお外用剤とするときは有機溶媒に溶解した状態で軟膏基材例えば白色ワセリン、プラスチック等に注加し練合して製入することもできる。また、この際ブラゾシンに腸溶性基剤を配合した粉末又は造粒物及びブラゾシンに腸溶性基剤以外の配合基剤を配合した粉末又は造粒物を適宜の割合で混合して製剤化してもよい。

本発明の製剤は、血中濃度の立上りがす早く、AUCは大となり、生物学的利用率が著しく改善できる。

特開昭61-227524(4)

## 実施例 1

流動層造粒機に乳糖 450g と結晶セルロース 30g を入れ、塩酸ブラゾシン(無水体) 5g 及びヒドロキシプロピルセルロース 15g をエタノール 500ml に溶解した溶液を噴霧・乾燥して顆粒を得た。この顆粒を 32メッシュの篩にて篩過したのち約 200 回ずつ 2 号カプセルに充填して 1 カプセル中塩酸ブラゾシン 2 回を含む硬カプセル剤とした。

## 実施例 2

実施例 1 と同様な操作にて、乳糖 475g、塩酸ブラゾシン(無水体) 5g、ポリビニルピロリドン K30 の 20g 及びエタノール 500ml を用いて顆粒を得た。

## 実施例 3

実施例 1 と同様に操作して、乳糖 475g、塩酸ブラゾシン(多水和物) 5g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 の 20g 及びエタノール 500ml を用いて顆粒を得た。

g 及びプロピレングリコール 5g に溶解した溶液を撹拌下に添加・練合して軟膏を得た。

## 実施例 7

塩酸ブラゾシン(無水体) 1.5g とポリエチレングリコール 4000 の 1000g を混合し、65℃ に加温して溶解し、冷却したのち粉碎して顆粒を得た。

## 実施例 8

ポリエチレングリコール 6000 の 590g を 65℃ に加温して溶解する。これに塩酸ブラゾシン(無水体) 5g、1-メントール 10g 及びプロピレングリコール 400g を加え、500 rpm で 30 分間撹拌し、粘性混合物とする。これを温時硬ゼラチンカプセルに充填したのち冷却し、硬カプセル剤を得た。

## 比較例

塩酸ブラゾシン(無水体) 5g、乳糖 450g、結晶セルロース 20g 及びカルボキシメチルセルロース 15g の混合粉末に 5% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 200ml を加えて練合し、押出し造粒機で造粒したのち乾燥して

## 実施例 4

塩酸ブラゾシン(無水体) 5g 及びオイドラギッド B (ローム・ファーマ社製品) 20g をエタノール 500ml に溶解した溶液から、スプレードライ法にて有機溶媒を留去して粉末状物質を得た。

## 実施例 5

ノンバレル-101 (フロイント産業社製品: 精製白糖をコーンスターチで被覆した顆粒) 490g を遠心流動造粒コーティング装置に入れ、塩酸ブラゾシン(無水体) 5g、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート 200731 の 5g 及びツイーン 80 の 1g をエタノール 500ml に溶解した溶液を、顆粒相互の付着を防止するため必要に応じてタルクを添加しながら噴霧・乾燥して被覆球形顆粒を得た。

## 実施例 6

白色ワセリン 84g 及びグリセリンモノステアレート 5g を約 80℃ で溶融したのち、これに塩酸ブラゾシン 1g をベンジルアルコール 5

顆粒を得た。この顆粒を 32メッシュの篩にて篩過したのち約 200 回ずつ 2 号カプセルに充填して 1 カプセル中塩酸ブラゾシン 2 回を含む硬カプセル剤とした。

## 試験例 1

実施例 1 及び 2 で得た本発明製剤 A、B、比較例で得た比較製剤 P 及び塩酸ブラゾシン結晶(α体)について溶出試験を実施した。試験は日局 10「溶出試験法・第 2 法(回転パドル法)」に準じて行つた。容器に日局第 1 液 200ml と塩酸ブラゾシンとして 20 回相当量の試料を入れ、37℃ に保ちながら撹拌翼を用いて 200 rpm で撹拌した。本発明製剤 A、B、比較製剤 P 及び結晶から経時的に溶出してきた塩酸ブラゾシン量を UV 吸光度法により求めた。その結果を第 1 表に示す。本発明製剤 A 及び B からの溶出は比較製剤 P 及び結晶からの溶出に比べ速やかで、溶出量も多かった。

特開昭61-227524(5)

## 試験例 2

本発明製剤 A 及び比較製剤 P を体重 10 kg 前後のビーグル犬に 1 頭当り塩酸プラズシンとして 2 mg 相当量を経口投与し、血漿中濃度 (ng/ml) を高速液体クロマトグラフィ法により求めた。その結果を第 2 表に示す。これより本発明製剤 A を投与したときのプラズシンの血漿中濃度は、比較製剤 P に比べてすみやかに上昇し、しかも著しく高いことが知られる。

第 1 表

時間 (分)	溶 出 濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
	本発明 製剤 A	本発明 製剤 B	比較製 剤 P	$\alpha$ 体
5	7.5	7.9	4.0	2.1
10	7.2	7.4	4.0	2.3
30	6.8	6.5	3.4	2.9
60	6.4	6.0	3.5	3.3

第 2 表

時間	血漿中濃度 ( ng/ml )	
	本発明製剤 A	比較製剤 P
1	6.0	0.6
2	9.8	4.1
3	9.5	7.3
4	6.9	6.4
6	6.0	5.8

[TRANSLATION]

(19) Japanese Patent Office (JP)

(12) PATENT GAZETTE FOR LAYING OPEN APPLICATION (A)

(11) Laid-Open Patent Application S61-227524 A

(43) Laid-Open Date: October 9, Year of Showa-61 (1986)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>: A61K31/505//A61K47/00, C07D405/14

Examination Request: Not yet filed; Number of Claims: 2

(Total 5 pages)

(54) Title of Invention:

PRAZOSIN PREPARATION AND PRODUCTION THEREOF

(21) Patent Application S60-065060

(22) Filing Date: March 30, Year of Showa-60 (1985)

(72) Inventors: Takeshi NARA, Tokuo JATORI and Satoshi SENDA

(71) Applicant: Toa Eiyo KK.

SPECIFICATION

[Title of Invention]

Prazosin preparation and production thereof

[Claims]

[Claim 1] A prazosin preparation as a composition comprising substantially non-crystalline prazosin and one or more components selected from the group consisting of polyvinyl pyrrolidone, polyethylene glycol, polypropylene glycol, water-soluble gel polymers, gastric soluble bases and intestinal soluble bases.

[Claim 2] The preparation according to Claim 1, wherein prazosin and one or more components selected from the group consisting of polyvinyl pyrrolidone, polyethylene glycol, polypropylene glycol, water-soluble gel

polymers, gastric soluble bases and intestinal soluble bases are contained at a compositional ratio (weight ratio) of 1:0.2~3.0.

[Claim 3] The preparation according to Claim 1, wherein the water-soluble gel polymer is hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose and/or methyl cellulose, the gastric soluble base is polyvinyl acetal diethylaminoacetate and/or dimethylaminoethyl methacrylate/methyl methacrylate copolymer, the intestinal soluble base is hydroxypropylmethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, carboxymethylethyl cellulose and/or methacrylic acid/methyl methacrylate copolymer.

[Claim 4] A production process for a prazosin preparation, wherein prazosin and one or more components selected from the group consisting of polyvinyl pyrrolidone, polyethylene glycol, polypropylene glycol, water-soluble gel polymers, gastric soluble bases and intestinal soluble bases are dissolved in an organic solvent, and then the organic solvent is removed.

#### [Detailed Description of Invention]

The present invention relates to a prazosin preparation and a production method for the same.

Prazosin is a drug which is poorly water soluble (requiring 10L or more of water to dissolve 1g of crystalline prazosin hydrochloride at 20°C), and used in the therapy of hypertension because it works on the circulatory system by expanding peripheral vasa and decreasing peripheral resistance to lower the blood pressure. While the therapeutic effect of a drug working on the circulatory system is closely related with a blood level, prazosin has the half elimination time from blood of as short as about 2 hours, and therefore, it has to be administered several times a day. Published Japanese Patent Application S60-004188B discloses that prazosin hydrochloride in

crystalline forms can exist as  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -members and anhydride having a moisture content of about 1.5% or less and hydrate and prazosin hydrochloride methanolate having a moisture content of 4% or more. It is taught that only the  $\alpha$ -member having a relatively higher solubility, among these various crystalline forms, is generally used for tablet and injection preparations because other crystalline materials have troubles in their solubility, etc. However, the  $\alpha$ -member can absorb moisture as time lapses to be converted to the stable form of polyhydrate having lower solubility, and thus, this causes a problem in maintaining a preparation with good solubility. Generally, pharmaceuticals having insufficient solubility are known to have a trouble in their absorption and their bio availability to be decreased. As a result of investigation for increasing the solubility of prazosin and developing its preparation having improved bio availability, the present inventors have surprisingly found that a more favorable preparation than the  $\alpha$ -member of prazosin hydrochloride can be obtained by formulating prazosin with a specific base, and have eventually completed the present invention.

The present invention relates to a prazosin preparation as a composition comprising substantially non-crystalline prazosin and one or more components (formulation bases) selected from the group consisting of polyvinyl pyrrolidone, polyethylene glycol, polypropylene glycol, water-soluble gel polymers, gastric soluble bases and intestinal soluble bases.

The present invention further relates to a production process for a prazosin preparation wherein prazosin and the formulation base are dissolved in an organic solvent, and then the organic solvent is removed.



A preparation containing substantially non-crystalline prazosin can be also produced, without the use of an organic solvent, by adding the formulation base to prazosin and heating the mixture for melting to be followed by cooling.

The largest feature of a prazosin preparation according to the present invention is that prazosin is dispersed and/or dissolved in the formulation base in a substantially non-crystalline state, and prazosin in this state can be easily dissolved in water and favorably absorbed in digestive tubes, and has a large AUC (the area under the curve of blood concentration) and improved bio availability.

Prazosin is preferably hydrochloride, but it may be a salt of an inorganic acid such as hydrogen bromide acid, hydrogen iodide acid, etc. or a free base. When prazosin hydrochloride is used, it may be in a crystalline form such as  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -members, etc. or it may be a mixture of these crystalline forms.

Among the formulation bases to be used according to the present invention, polyvinylpyrrolidone should have an average molecular weight of 10~1,200 thousands, preferably of 10~200 thousands, and particularly 10~50 thousands. Polyethylene glycol should have an average molecular weight of 200~20 thousands, and when a solid preparation at room temperature is produced, it is preferably to use the base having an average molecular weight of 4,000 or more. Propylene glycol should preferably be propylene glycol listed on Japanese Pharmacopeia.

Water-soluble gel polymer is a substance which can be easily dissolved in water and forms a film when its solution is dried. Preferable examples thereof include cellulose derivatives such as hydroxypropyl cellulose,

hydroxypropylmethyl cellulose, methyl cellulose, etc. while their mixture may be also used.

A gastric soluble base is a substance which is insoluble in water but is soluble in an acid region. Preferable examples thereof include polyvinyl acetal diethylaminoacetate, dimethylaminoethyl methacrylate/methyl acrylate copolymer, etc., and a mixture thereof may be also used.

An intestinal soluble base is a substance which is soluble at pH of 5.0 or higher, and preferable examples thereof include hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate, cellulose acetate phthalate, carboxymethyl cellulose, methacrylic acid/methyl acrylate copolymer, etc., and a mixture thereof may be also used.

A formulation ratio based on weights of prazosin and the formulation base is 1:0.2~30. If the formulation ratio of the formulation base is lower than this range, mutual activity with prazosin becomes weaker, leading to insufficient results for increasing the solubility and improving the bio availability. A higher formulation ratio beyond this range cannot lead to further improvements but causes economic disadvantage due to the increased requirement of a solvent.

In the production of a preparation according to the present invention, first, prazosin and the formulation base are dissolved in an organic solvent. In this occasion, the drug solubility can be further increased by using a surfactant as an additive. Into the liquid mixture upon the dissolution, colorants, taste corrigents, odor corrigents, adhesion inhibitors, vehicles, disintegrators, plasticizers, etc. may be optionally added. Incidentally, for dissolving prazosin into the formulation base, a mixture comprising

prazosin and the formulation base may be heated to melt and then it is cooled without the use of an organic solvent.

Next, when the organic solvent is removed from this liquid mixture, a formulation is obtained wherein prazosin is dispersed and/or dissolved in the formulation base substantially in an amorphous state. To remove the organic solvent, various methods can be used including concentration under vacuum or at a normal pressure or spray drying, drying following granulation in a fluidized bed granulator in which pharmaceutical additives (powder, fine particles, granules or core particles obtained by the granulation of 2 or more kinds of vehicles) are placed and the liquid mixture is sprayed thereon for granulation or coating, drying after granulation of kneaded materials formed by pouring the liquid mixture onto pharmaceutical additives under stirring, drying after coating by spraying the liquid mixture over core particles using a centrifugal, fluidized granulation coating device., etc.

Any organic solvent may be used as far as it can dissolve prazosin and the formulation base, and the generally used solvent includes methanol, ethanol, isopropanol, acetone, chloroform, methylene chloride, benzyl alcohol, etc. and mixtures thereof. The organic solvent is used in an amount required for dissolving respective components.

Examples of the surfactant include polyoxyethylene alkylethers, polyoxyethylene sorbitan monooleate, polyoxyethylene hardened castor oil, polyoxyl stearate, glycerin fatty acid esters, etc.

Preferable examples of pharmaceutical additives include conventionally used vehicles for pharmaceuticals such as lactose, sucrose, glucose, crystalline cellulose, starch, etc. Also included are these vehicles which are formulated, for example, with a binder such as hydroxypropyl cellulose,

hydroxypropylmethyl cellulose, gum Arabic, polyvinyl pyrrolidone, etc. and further preferably with a surfactant such as alkylsulfonylesters, dialkylsulfosuccinate, etc. and are granulated according to a conventional method.

Thus obtained powder, granules, etc. are blended with additives such as vehicles, disintegrators, lubricants, binders, etc. to be formed as fine particle preparations, granular preparations, hard capsule preparations, tablet preparations, external preparations, suppository preparations, etc. When external preparations are to be formed, the solution in an organic solvent may be poured over a paste base such as white Vaseline, plastibase, etc. for further kneading. In this occasion, powder or granules comprising prazosin with an added intestinally soluble base may be blended in an appropriate ratio with powder or granules comprising prazosin with an added formulation base other than the intestinally soluble base to obtain a preparation.

A preparation according to the present invention has a quickly rising blood concentration, has an expanded AUC, and can remarkably improve bio availability.

[Example 1]

In a fluidized bed granulator, 450g of lactose and 30g of crystalline cellulose were placed, and granules were obtained by spraying thereon a solution prepared by dissolving 5g of (anhydrous) prazosin and 15g of hydroxypropyl cellulose in 500mL of ethanol and the followed by drying. The granules were filtered passing through a 32 meshed sieve, the sieved granules for about every 200mg were filled in No.2 capsules to obtain hard capsule preparations containing 2mg of prazosin hydrochloride in each capsule.

**[Example 2]**

By the same operation as in Example 1, granules were obtained using 475g of lactose, 5g of (anhydrous) prazosin hydrochloride, 20g of polyvinylpyrrolidone K30 and 500mL of ethanol.

**[Example 3]**

By the same operation as in Example 1, granules were obtained using 475g of lactose, 5g of (anhydrous) prazosin hydrochloride, 20g of hydroxypropylmethyl cellulose 2910 and 500mL of ethanol.

**[Example 4]**

A powder material was obtained from a solution obtained by dissolving 5g of (anhydrous) prazosin hydrochloride and 20g of Eudragid E (made by Rohm Pharma) in 500mL of ethanol by removing the organic solvent by spray drying.

**[Example 5]**

Placed in a centrifugal fluidized bed granulation coating device was 490g of Nonbarrel 101 (corn starch-coated sucrose granules made by Freund Industry), and a solution obtained by dissolving 5g of (anhydrous) prazosin and, 5g of hydroxypropylmethyl cellulose 200731 and 1g of Tween 80 in 500mL of ethanol was sprayed thereon while talc was optionally added thereto for prevent the mutual adhesion of granules, and coated globular particles were obtained upon drying.

**[Example 6]**

After 84g of white vaselin and 5g of glycerin monostearate were molten at about 80°C, a solution dissolving 1g of prazosin hydrochloride in [a mixture of] 5g of benzyl alcohol and 5g of propylene glycol was added under stirring, and a paste preparation was obtained by kneading.

**[Example 7]**

After 1.5g of (anhydrous) prazosin hydrochloride and 1000g of polyethylene glycol 4000 were blended, the mixture was heated at 65°C for melting, cooled and ground to obtain granules.

[Example 8]

For melting, 590g of polyethylene glycol 6000 was heated at 65°C. Then, 5g of (anhydrous) prazosin hydrochloride, 10g of 1-menthol and 4000g of polyethylene glycol 4000 were added thereto, and a viscous mixture was obtained by stirring at 500rpm for 30 minutes. The warm mixture was filled into hard gelatin capsules, and cooled to obtain a hard capsule preparation.

[Comparative Example]

A powder mixture comprising 5g of (anhydrous) prazosin hydrochloride, 450g of lactose and 15g of caboxymethyl cellulose was kneaded with the addition of 200mL of an aqueous 5% hydroxypropyl cellulose solution, and granules were obtained by granulation with an extrusion granulator and the following drying. The granules were passed through a 32 mesh sieve, and the sieved granules for about every 200mg were filled in No.2 capsules to obtain hard capsule preparations containing 2mg of prazosin hydrochloride in each capsule.

[Experimental Example 1]

Preparations A and B obtained in Example 1 and 2 according to the present invention, a comparative preparation P obtained in Comparative Example, and crystalline prazosin hydrochloride ( $\alpha$ -member) were subjected to elution testing. The test was run after Japanese Pharmacopeia 10 "Elution Test, Second Method (paddle rotation method)". In a container, 200mL of the Japanese Pharmacopeia first solution and a sample in an equivalent amount to 20mg as prazosin hydrochloride were

placed, and the mixture was stirred with a stirring wing at 200rpm, keeping the temperature at 37°C. The amount of prazosin hydrochloride eluted upon the lapse of time from the preparations A and B according to the present invention, the comparative preparation P, and the crystals was respectively derived according to the UV absorptiometry. Results are shown in Table 1. Elution from the preparations A and B according to the present invention was faster and larger than the elution from the comparative preparation P or from the crystals.

Table 1

Time (minutes)	Elution concentration ( $\mu$ g/mL)			
	Preparation A	Preparation B	Preparation P	$\alpha$ -Menber
5	75	79	40	21
10	72	74	40	23
30	68	65	34	29
60	64	60	35	33

## [Experimental Example 2]

Preparation A according to the present invention and a comparative preparation P were orally fed to beagles weighing about 10kg at the dosage equivalent to 2mg of prazosin hydrochloride per dog, and blood concentrations ( $\mu$  g/mL) were determined according to high speed liquid chromatography. Results are shown in Table 2. Table 2 shows that the prazosin concentration in blood increased more quickly and significantly to a higher level when the preparation A according to the present invention was administered in comparison to the administration of the comparative preparation P.